 doi 10.3969/j.issn.1673-4254.2015.09.20 J South Med Univ, 2015, 35(9): 1320-1324

临床研究

诊间血压变异性对老年高血压患者血管内皮功能的影响

刘启云,刘莹莹,韩军丽,李江华,董少红
暨南大学第二临床医学院/深圳市人民医院心内科,广东 深圳 518020

摘要:目的 评价老年高血压患者的诊间血压变异性(blood pressure variability, BPV)与血管内皮功能之间的关系。**方法** 入选174例老年原发性高血压患者,每月门诊测量患者血压,随访12个月,计算每例研究对象随访期间的平均收缩压(SBP)、平均舒张压(DBP)及其标准差、变异系数。随访结束后行超声检查评估血管内皮功能,计算肱动脉的内皮依赖性血流介导的血管舒张功能(flow-mediated vasodilation, FMD)、非内皮依赖性硝酸甘油介导的血管舒张功能(nitroglycerine-mediated vasodilation, NMD)及FMD/NMD,分别按FMD%及FMD/NMD分为内皮功能正常组和内皮功能下降组,比较基线特征及BPV情况。采用多元线性回归分析BPV对血管内皮功能的影响。**结果** 按FMD/NMD分组显示内皮功能下降组的FMD%低于内皮功能正常组,NMD%及血压变异性指标均高于内皮功能正常组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。内皮功能正常组使用钙离子拮抗剂的比率高于内皮功能下降组(79.55%比63.95%,$P<0.05$)。多元线性回归分析显示调整年龄、BMI和血压水平之后,BPV与FMD/NMD显著负相关($P<0.05$)。**结论** FMD/NMD较FMD能更好的反应血管内皮功能,BPV升高的老年高血压病患者存在内皮功能不全。
关键词:高血压;血压变异性;内皮功能

Impact of visit-to-visit blood pressure variability on vascular function in elderly hypertensive patients

LIU Qiyun, LIU Yingying, HAN Junli, LI Jianghua, DONG Shaohong
Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital of Jinan University/Shenzhen People's Hospital, Guangdong Province, Shenzhen 518020, China

Abstract: Objective To assess the relationship between visit-to-visit blood pressure (BP) variability (BPV) and vascular endothelial function in a cohort of elderly hypertensive patients. **Methods** A total of 174 elderly patients with essential hypertension were included in the study. The participants had their office BP measured during the 12-month follow-up. Right brachial artery diameter was assessed at rest, during reactive hyperemia (flow-mediated dilation, FMD), and after nitroglycerin administration (nitroglycerin-mediated dilation, NMD). The participants were divided into two groups according to FMD% or FMD/NMD ratio. The correlations between BPV and endothelial function were analyzed by univariate analysis and multiple linear regression analysis. **Results** The participants classified as having a decreased endothelial function according to FMD/NMD ratio had significantly lower FMD% and higher BPV and NMD% ($P<0.05$). The percentage of CCBs use in normal endothelial function group was significantly higher than that in decreased endothelial function group (79.55% *vs* 63.95%, $P<0.05$). Multiple linear regression analysis revealed a significant negative association between FMD/NMD ratio and BPV, and this association remained significant after adjustment for age, body mass index, and mean BP levels. **Conclusions** FMD/NMD ratio is a better marker of endothelial function than FMD, and an increased visit-to-visit variability of BP is associated with a decreased endothelial function.
Key words: hypertension; blood pressure variability; endothelial function

全球范围内,高血压仍然是主要的心血管疾病危险因素。血压变异性(BPV)与心血管事件密切联系,可以提供个体心血管疾病风险的准确评估。诊室随诊间BPV与心血管事件和全因死亡率高度相关[1]。实际上,BPV是心血管疾病在总人口中死亡率的独立预测因子[2],BPV升高引起心血管风险增加的机制尚不明确。由于心血管疾病的发生与血管内皮功能受损密切相关,而且研究发现BPV的升高增加对血管壁的剪切力,通过氧化应急[3]、增加内皮细胞粘附分子表达[4]等机制促进血管重塑和动脉粥样硬化。因此,升高的BPV可能通过血管内皮功能的损害介导引起心血管疾病风险增加,而目前尚无关于BPV和内皮功能的相关性研究。因此本研究的目的旨在探讨随诊间BPV和血管内皮细胞功能之间的关系。

收稿日期:2015-02-11
基金项目:深圳市科技计划项目基金(201303003)
作者简介:刘启云,主治医师,硕士,E-mail: qyliu7@aliyun.com
通信作者:董少红,教授,主任医师,博士生导师,博士,E-mail: dsh266@medmail.com.cn

1 对象与方法

1.1 对象

入选2012年4月~2013年6月在我院就诊的老年(年龄≥60岁)原发性高血压患者,高血压病程均大于5

年，原发性高血压诊断标准参照2010年中国高血压防治指南[5]，入组前已接受降压治疗至少3个月。排除标准：高血压病程小于5年、心功能NYHA Ⅲ级及以上、严重肝肾功能不全、脑血管意外、心房颤动、2型糖尿病、有吸烟史、服药依从性差。记录入选患者的性别、年龄、目前降压药物，测量患者升高、体质量，计算BMI；检测患者血脂、肾功能，使用MDRD方程计算eGFR。本研究经过本院学术伦理委员会审核并批准。

1.2 方法

1.2.1 随诊间血压变异性的测量 根据JNC7指南进行诊室血压测定，每次有专业人员进行血压测量。研究对象在安静休息5 min后，使用水银血压计测量血压，选用适当大小上臂袖带，肘部置于心脏同一水平上，重复测量3次，每次间隔5 min，3次测量的平均值作为此次随访的血压(BP)值。每位患者均在固定时间点进行测量。随访时间间隔为30±2 d。记录每次访问的平均收缩压(SBP)和舒张压(DBP)，计算随访期间收缩压和舒张压的平均值，计算SBP和DBP的标准差(SD)及变异系数(CV)作为随访期间的诊间BPV。

1.2.2 血管内皮功能的超声评估[6] 使用GE Vivid-7型彩色超声诊断仪，探头频率4~10 MHz，测量右臂距肘窝2~5 cm处肱动脉，显示其纵轴切面，在血管舒张末期测量肱动脉内径，每次分别测3个心动周期，取平均值。每位受试者分别测量基础状态时，反应性充血期间和舌下含服硝酸甘油后肱动脉的内径。受试者在休息10 min测定基础值(D_0)后进行反应性充血试验：将血压计袖带置于肱动脉远端，充气加压至250 mmHg，持续5 min时放气，放气后60 s时测肱动脉内径(D_1)。反应性充血后休息15 min，待肱动脉内径恢复至基础状态后，舌下含服硝酸甘油0.5 mg，5 min后进行最后一次肱动脉内径的测量(D_2)。以反应性充血前后和含服硝酸甘油前后肱动脉内径百分变化率分别代表肱动脉内皮依赖性血流介导的血管舒张功能(FMD)和非内皮依赖性硝酸甘油介导的血管舒张功能(NMD)，计算方法为：$FMD\%=(D_1-D_0)/D_0\times100\%$，$NMD\%=(D_2-D_0)/D_0\times100\%$。测量过程中超声探头始终处于固定位置，血管内径测量每次均取同一部位，超声仪器所使用的技术参数保持相同。为了校正血管平滑肌的影响因素，计算FMD/NMD作为同时反应内皮功能的指标。

1.2.3 分组 分别按FMD%及FMD/NMD进行分组，比较基线特征及降压药使用情况。依据FMD%进行分组时，计算研究人群FMD%的平均值，小于平均值者归为内皮功能不全组，大于等于平均值者归为内皮功能正常组。同样方法行FMD/NMD的分组。

1.3 统计学处理

计量资料以均数±标准差表示，计数资料以频数表示，SPSS13.0软件进行统计学分析。两组间差异比较采用独立样本*t*检验，计数资料的组间比较采用卡方检验；采用多元线性回归分析年龄、BMI、SBP标准差及变异系数、DBP标准差及变异系数，基线eGFR、随访平均SBP、随访平均DBP对FMD%、NMD%及FMD/NMD的影响。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

按标准共计入选174例，其中男性91例(52.30%)，年龄86.80±6.24岁，整体患者人群平均BMI为(22.38±3.28) kg/m²，eGFR为(73.30±30.74) ml/min/1.73 m²；SBP(135.47±16.96) mmHg、DBP为(78.94±13.45) mmHg，其中使用钙通道阻滞剂123例(70.69%)，ACE抑制剂116例(66.67%)，α受体阻断剂7例(4.02%)，β受体阻断剂76例(43.67%)，利尿剂39例(22.41%)。整体患者人群FMD%为8.78±1.16、NMD%为15.80±1.31。随访过程中无患者随意停用或更改降压药物。

2.2 按FMD%分组

单因素分析显示内皮功能下降组(FMD<7.68%)的血压变异性指标(SBPV STD、DBPV STD、SBPV CV、DBPV CV)高于内皮功能正常组(FMD≥7.68%)，但差异无统计学意义($P>0.05$)。两组间平均随诊间BP差异无统计学意义(表1)。

2.3 按FMD/NMD分组

单因素分析显示内皮功能下降组的FMD%低于内皮功能正常组，差异有统计学意义($P<0.05$)；NMD%及血压变异性指标(SBPV STD、DBPV STD、SBPV CV、DBPV CV)均高于内皮功能正常组，差异有统计学意义($P<0.05$)。内皮功能正常组使用钙离子拮抗剂的比率高于内皮功能下降组，差异有统计学意义($P<0.05$)。两组平均随诊间BP差异无统计学意义(表2)。

2.4 各临床指标变量和血压变异性变量与FMD%、NMD%及FMD/ NMD的多元线性回归分析

(1)偏相关系数显示SBP的标准差及变异系数与FMD%显著负相关($P<0.05$)；(2)偏相关系数显示BMI与NMD%显著正相关($P<0.05$)；(3)调整年龄、BMI和平均血压水平之后，SBPV STD、DBPV STD、SBPV CV、DBPV CV均与FMD/NMD显著负相关($P<0.05$)。其余临床变量和平均BP水平与FMD%、NMD%或者FMD/NMD无显著相关性。

3 讨论

血压变异性是指个体在一定时间内血压波动的程度，通常以血压在一定时间动态血压标准差与变异系数来表示血压随着时间的推移所发生的变异性，可分为短

表1 按FMD%进行分组时患者的临床资料和血压参数比较

Tab.1 Clinical characteristics and BP parameters for hypertensive patients classified according to %FMD(*Mean*±*SD*)

Variable	Normal Endothelial Function (FMD≥7.68%, *n*=85)	Decreased Endothelial Function (FMD<7.68%, *n*=89)	*P*
Gerder [F(%)]	42(49.41)	41(46.07)	0.659
Age (years)	68.95±5.66	68.61±7.52	0.733
BMI (kg/m^2)	22.45±3.20	21.62±3.05	0.084
TG (mmol/L)	2.98±0.96	2.94±0.98	0.756
TC (mmol/L)	5.22±1.12	5.13±1.05	0.595
LDL-C (mmol/L)	2.77±1.12	2.71±1.05	0.740
HDL-C (mmol/L)	1.09±0.27	1.08±0.27	0.755
Creatinine (μmol/L)	110.59±34.06	111.30±31.44	0.886
eGFR (ml/min/1.73 m^2)	74.32±30.99	72.39±25.79	0.655
Baseline BA Diameter (mm)	3.58±0.06	3.56±0.08	0.382
FMD (%)	8.93±1.04	6.59±0.87*	0.000
NMD (%)	16.25±1.32	16.33±1.43	0.718
FMD/NMD	0.55±0.08	0.41±0.07	0.000
SBP (mmHg)	135.55±17.06	135.38±16.89	0.891
DBP (mmHg)	78.77±13.49	79.34±13.43	0.752
SBPV STD (mmHg)	12.12±2.95	13.09±4.26	0.084
DBPV STD (mmHg)	11.16±3.60	11.82±3.89	0.245
SBPV CV (%)	8.97±2.14	9.71±3.16	0.073
DBPV CV (%)	14.37±4.92	15.08±5.01	0.346
Types of antihypertensive drugs (%)			
Calcium channel blockers	61(71.76)	62(69.66)	0.761
ACE inhibitors	60(70.59)	56(62.92)	0.284
α-blockers	3(3.53)	4(4.49)	0.746
Beta blocker	36(42.35)	40(44.94)	0.731
Diuretics	20(23.53)	19(21.35)	0.730

FMD: Flow-mediated vasodilation; NMD: Nitroglycerin-mediated vasodilation; BMI: Body mass index; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; CV: Coefficient of variation; DBPV: Diastolic blood pressure variability; SBPV: Systolic blood pressure variability; STD: Standard deviation; eGFR: Estimated glomerular filtration rate; TG: Triglyceride; TC: Total cholesterol; HDL-C: High-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol. Compared to normal endothelial function group: *$P<0.05$. F: Female.

时变异性和长时变异性[7]。BPV的增加与心脑血管事件和全因死亡独立相关[8],回顾性分析显示随诊间BPV可以预测致死性或者非致死性脑血管[9]和冠状动脉事件以及全因死亡率[10],增高的24 h收缩压SD伴随3年内心血管事件发病率和致死性事件发生率显著增加。BPV升高还可以预测发生在亚临床水平的靶器官损害、心脏和血管的结构性变化,如增加左室质量指数、颈动脉内膜中层厚度等[11]。因此,BPV对心脑血管系统的影响日益受到重视。尽管以往有些研究调查研究了内皮功能和ABPM测量的血压变量之间的关系[12],但从未研究过内皮功能和随诊间血压波动的关系。本研究第1次报道了我国高血压人群测量的内皮依赖性和非依赖性血管舒张功能和随诊间BPV之间的关系。

通过超声测得的FMD是反应血管内皮功能的常用标志物之一[13]。内皮依赖性舒张是指内皮功能正常的动脉在反应性充血引起血流增加时释放内皮衍生舒张因子NO引起血管舒张。非内皮依赖性舒张指硝酸甘油等不依赖血管内皮直接释放出一氧化氮引起血管舒张。内皮功能异常的动脉在血流增加时,FMD反应丧失。因此,测定肱动脉对于血流增加的扩张反应能力,可评价内皮细胞功能。有学者提出FMD/NMD是最好的无创性反应内皮细胞功能的指标,因为其可以剔除血管平滑肌对NO反应差异的影响,FMD/NMD越低反应个体所能达到的血管最大舒张能力也就越低。该指标于1993年首次使用,当时研究发现吸烟人群中FMD/NMD降低。来自Chan等人的研究表明,FMD/NMD较FMD能更好的预测心血管事件。分析表明扩张血管的部分机制纯粹是因为内皮功能因素,并非血管平滑肌的机制,因此FMD/NMD有利于确定独立于血管平滑肌功能之外的血管内皮功能。本研究同时使用FMD/

表2 按FMD/NMD进行分组时患者的临床资料和血压参数比较

Tab.2 Clinical characteristics and BP parameters for hypertensive patients classified according to FMD/NMD ratio(*Mean*±*SD*)

Variable	Normal Endothelial Function FMD/NMD 48%(*n*=88)	Decreased Endothelial Function FMD/NMD<48%(*n*=86)	*P*
Sex[F(%)]	45(51.14)	38(44.19)	0.359
Age (years)	69.42±6.11	68.12±7.16	0.197
BMI (kg/m^2)	22.38±3.28	21.67±2.97	0.137
TG (mmol/L)	2.99±1.02	2.88±0.94	0.456
TC (mmol/L)	5.24±1.15	5.06±1.10	0.291
LDL-C (mmol/L)	2.79±1.14	2.68±1.03	0.465
HDL-C (mmol/L)	1.08±0.26	1.08±0.27	0.941
Creatinine (μmol/L)	111.39±34.42	110.50±30.93	0.857
eGFR (ml/min/1.73 m^2)	73.30±30.47	73.37±26.24	0.986
Baseline BA Diameter (mm)	3.58±0.06	3.56±0.08	0.036
FMD (%)	8.78±1.16	6.66±0.99*	0.000
NMD (%)	15.80±1.31	16.80±1.25*	0.000
FMD/NMD	0.56±0.07	0.40±0.06*	0.000
SBP(mmHg)	136.17±17.50	134.74±16.38	0.266
DBP(mmHg)	78.43±13.04	79.45±13.85	0.318
SBPV STD (mmHg)	11.90±2.95	13.36±4.22*	0.009
DBPV STD (mmHg)	10.56±3.03	12.45±4.18*	0.001
SBPV CV (%)	8.76±2.10	9.95±3.15*	0.004
DBPV CV (%)	13.68±4.31	15.80±5.38*	0.005
Types of antihypertensive drugs(%)			
Calcium channel blockers	70 (79.55)	55 (63.95)*	0.033
ACE inhibitors	57 (64.78)	59 (68.60)	0.592
α-blockers	3 (3.41)	4 (4.65)	0.677
Beta blockers	38 (43.18)	38 (44.19)	0.894
Diuretics	23 (26.14)	16 (18.60)	0.234

Compared to normal endothelial function group:**P*<0.05.

表3 多元线性回归模型的标准化偏回归系数和偏相关系数

Tab.3 Multivariate regression of standard partial regression coefficient and partial correlation coefficient

Variable	FMD (%)			NMD (%)			FMD/NMD (%)		
	β (95%CI)	*R*	*P*	β (95% CI)	*R*	*P*	β (95% CI)	*R*	*P*
BMI	-	-	-	0.12 (-0.02~0.14)	0.12	0.03	-	-	-
SBPV STD	-0.12 (-0.19~-0.01)	-0.04	0.03	-	-	-	-0.11 (-0.16~0.24)	-0.03	0.04
DBPV STD	-	-	-	-	-	-	-.30 (-0.09~0.32)	-0.08	0.03
SBPV CV	-0.11 (-0.14~0.02)	-0.03	0.02	-	-	-	-0.04 (-0.29~0.24)	-0.01	0.03
DBPV CV	-	-	-	-	-	-	-0.15 (-0.20~0.11)	-0.04	0.01

FMD: Flow-mediated vasodilation; NMD: Nitroglycerin-mediated vasodilation; β: Standard partial regression coefficient; R: Partial correlation coefficient; CI: Confidence interval; CV: Coefficient of variation; STD: Standard deviation; -: The difference was not statistically significant (*P*>0.05).

NMD作为反映内皮功能的指标，研究发现依据FMD/NMD分组的血管内皮功能下降组患者的BPV显著高于内皮功能正常组。FMD分组中，尽管没有显著性的差异，内皮功能下降组亦显示出高的BPV趋势。多元线性回归分析表明较高的随访BPV与FMD/NMD下降显著相关，独立于年龄、BMI和随诊平均BP。这表明在BPV升高的患者人群中可能存在内皮特定的血管舒张机制受损。

由于本研究为横断面设计，很难确定是BPV升高与血管内皮功能受损之间孰为因果。目前动物研究结论倾向于BPV升高导致的内皮功能障碍。证据源于使用去窦弓神经（SAD）大鼠的动物实验研究，SAD使动脉压力感受性反射系统中断，造成显著增加的BPV继而引起大鼠血管内皮功能受损。因此BPV升高在内皮

功能受损过程中可能是一个触发因素[14]，但该假设需通过前瞻性研究进一步证实。在本研究中，升高的BPV组显示出内皮细胞功能的下降，与上述研究结论一致。对这一现象的发生机制，目前认为生理环境下血压会对血管壁产生剪切力，BPV增加意味着血管承受波动的剪切力变化，而剪切力的改变可以损伤内皮细胞，引起血管亚临床炎症的反应及血管壁发生脂质浸润，促进动脉硬化的发生发展，波动的剪切力也会从血管平滑肌细胞层促使血管结构发生改变。在这一过程中，炎症反应也可能参与引起内皮功能障碍。研究报道上述SAD大鼠的炎症相关因子增加，给予长期的抗炎症及抗氧化治疗可以防止SAD大鼠器官损害；在黑人种族中的研究也发现BPV升高伴有循环系统中炎症标志物的增加及内皮功能下降[15]，因此推测BPV升高引起内皮功细胞能障碍还可能与全身和血管炎症反应密切相关。此外，本研究分析发现内皮功能正常组使用钙离子拮抗剂比例显著高对内皮功能下降组。ASCOT和MRC-elderly的研究[9]分析发现以钙通道拮抗剂氨氯地平为基础的治疗方案，其个体内BPV和中风的发病率均低于其他的降压方案，荟萃分析显示，钙通道阻滞药降低个体间SBP变异性最具效果。因此本研究中两组患者使用钙离子拮抗剂的差异也可能是造成两组BPV差异的部分原因。

总之，BPV升高的老年高血压病患者多存在内皮功能不全，这可能导致这部分患者的心血管事件增加，FMD/NMD较FMD能更好的反应血管内皮功能。由于本研究样本量不足，不能代表整体高血压人群的情况，进一步的研究有赖于大样本的临床试验。

参考文献：

[1] Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension[J]. Lancet, 2010, 375(9718): 895-905.

[2] Kabedi NN, Mwanza JC, Lepira FB, et al. Hypertensive retinopathy and its association with cardiovascular, renal and cerebrovascular morbidity in Congolese patients[J]. Cardiovasc J Afr, 2015, 25(5): 228-32.

[3] Hsieh HJ, Liu CA, Huang B, et al. Shear-induced endothelial mechanotransduction: the interplay between reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide (NO) and the pathophysiological implications[J]. J Biomed Sci, 2014. 21: 3.

[4] Okada R, Okada A, Okada T, et al. Visit-to-visit blood pressure variability is a marker of cardiac diastolic function and carotid atherosclerosis[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2014, 14: 188.

[5] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南2010[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(7): 579-616.

[6] 刘宇宏, 付 倩, 沈凌汛, 等. 普伐他汀对类风湿关节炎患者炎症反应和内皮功能的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2009, 25(5): 464-7.

[7] Mancia G. Short- and Long-Term blood pressure variability present and future[J]. Hypertension, 2012, 60(2): 512-7.

[8] 王 云, 秦明照, 刘 谦, 等. 老年高血压患者血压变异性与颈动脉内中膜厚度的相关性[J]. 中华老年医学杂志, 2012, 31(7): 551-4.

[9] Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke[J]. Lancet Neurol, 2010, 9(5): 469-80.

[10] Muntner P, Shimbo D, Tonelli M, et al. The relationship between Visit-to-Visit variability in systolic blood pressure and All-Cause mortality in the general population findings from NHANES III, 1988 to 1994[J]. Hypertension, 2011, 57(2): U68-160.

[11] 李镇洲, 张少鑫, 万建新. 血压变异性与高血压靶器官损害的关系[J]. 中华高血压杂志, 2012(11): 1032-4.

[12] Gupta AK, Cornelissen G, Greenway FL, et al. Abnormalities in circadian blood pressure variability and endothelial function: pragmatic markers for adverse cardiometabolic profiles in asymptomatic obese adults[J]. Cardiovasc Diabetol, 2010, 9: 58.

[13] 覃月秋, 陈爱华, 唐晓明. 血管回声跟踪技术评价血压对血管内皮功能的影响[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(3): 396-9.

[14] 魏少民, 张建忠, 杨玲娣, 等. 肾上腺髓质素对自发性高血压大鼠肾脏微小动脉的影响[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(8): 1140-4.

[15] Green DJ, Jones H, Thijssen D, et al. Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? [J]. Hypertension, 2011, 57(3): 363-9.

（编辑：孙昌朋）